



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

LARISSA MESQUITA FREITAS
MAYARA FERRO BARBOSA

**O USO DE INIBIDORES DE SGLT-2 EM DIABÉTICOS TIPO 2 COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: REVISÃO INTEGRATIVA**

CAJAZEIRAS/PB

2016

LARISSA MESQUITA FREITAS

MAYARA FERRO BARBOSA

**O USO DE INIBIDORES DE SGLT-2 EM DIABÉTICOS TIPO 2 COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da
Universidade Federal de Campina Grande,
como requisito parcial obrigatório à obtenção
de título de Médico.

Orientadora: Andréia Cristina Campigotto

CAJAZEIRAS/PB

2016

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)

Denize Santos Saraiva - Bibliotecária CRB/15-1096

Cajazeiras - Paraíba

F866u Freitas, Larissa Mesquita.

O uso de inibidores de sglT-2 em diabéticos tipo 2 com hipertensão arterial sistêmica: revisão integrativa / Larissa Mesquita Freitas, Mayara Ferro Barbosa. - Cajazeiras, 2016.

55f.

Bibliografia.

Orientadora: Profa. Andréia Cristina Campigotto.

Monografia (Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2016.

1. Hipertensão. 2. Diabetes. 3. Inibidores de sglT-2. I. Barbosa. Mavara

LARISSA MESQUITA FREITAS

MAYARA FERRO BARBOSA

**O USO DE INIBIDORES DE SGLT-2 EM DIABÉTICOS TIPO 2 COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da
Universidade Federal de Campina Grande,
como requisito parcial obrigatório à obtenção
de título de Médico.

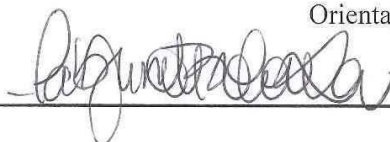
Orientadora: Andréia Cristina Campigotto

Aprovado em: 04/AGOSTO / 2016.

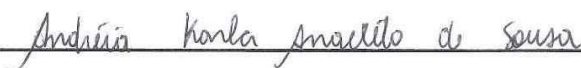
BANCA EXAMINADORA



Profa. Andreia Cristina Campigotto
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFCG
Orientadora



Profa. Ms. Fabíola Jundurian Bolonha
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFCG
Examinadora



Profa. Andréia Karla Anacleto de Sousa
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFCG
Examinadora

CAJAZEIRAS/PB

2016

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter nos abençoado e guiado em cada momento das nossas vidas, nos dando forças a cada curva da nossa caminhada.

Aos nossos pais, exemplos de pessoas e nossos primeiros mestres, que nos apoiaram e acreditaram nos nossos sonhos, mesmo quando achávamos que não seríamos capazes de realizá-los.

Aos amigos que fizemos durante a faculdade, vocês tornaram muito mais fácil a nossa jornada.

Aos professores da nossa banca examinadora por terem dispensado um pouco do seu tempo para assistir a defesa do nosso TCC, fim da nossa jornada na faculdade e início da nossa jornada como médicas.

FREITAS, L.M., BARBOSA, M.F. **O uso de inibidores de SGLT-2 em diabéticos tipo 2 com hipertensão arterial sistêmica:** revisão integrativa. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação e Medicina) – Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, 2016. 53p.

RESUMO

O diabetes *mellitus* e a hipertensão arterial sistêmica são doenças crônicas não-transmissíveis e estão associadas à morbimortalidade, sendo responsáveis por complicações cardiovasculares, encefálicas, coronarianas, renais e vasculares periféricas. O tratamento se baseia em medidas farmacológicas e não-farmacológicas. Dentre as diversas classes de medicamentos utilizados, surgiram os inibidores de sgl2 para o tratamento das duas condições clínicas em monoterapia ou em associação. Essa classe somente foi liberada para o tratamento anti-diabético. Entretanto, estudos recentes têm apontado para o seu efeito anti-hipertensivo. Esse estudo sistemático integrativo objetivou identificar a eficácia, os riscos e os benefícios dos inibidores de sgl-2 no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 associado à hipertensão arterial sistêmica. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa nas bases de dados LILACS e MEDLINE da última década. O uso desses fármacos mostrou-se seguro e eficaz no tratamento anti-hipertensivo, com quedas de 4-10mmHg da pressão arterial sistólica, revelando ser opções terapêuticas no tratamento de diabetes associado à hipertensão arterial.

Palavras-chave: Inibidores de SGLT-2, Hipertensão, Diabetes.

FREITAS, L.M., BARBOSA, M.F. **The use of SGLT -2 inhibitors in type 2 diabetics with hypertension: an integrative review.** 2016. Work Completion of course (Graduate Studies and Medicine) - Federal University of Campina Grande, Cajazeiras, 2016. 53p.

ABSTRACT

Diabetes mellitus and hypertension are chronic non-communicable diseases and are associated with morbidity and mortality, accounting for cardiovascular, brain, coronary, renal and peripheral vascular complications. The treatment is based on pharmacological and non-pharmacological measures. Among the various classes of drugs used emerged SGLT2 inhibitors for treating medical conditions of the two alone or in combination. This class has been released only for the anti-diabetic treatment. However, recent studies have pointed to its antihypertensive effect. This integrative systematic study aimed to identify the effectiveness, risks and benefits of SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus associated with hypertension. For this, we performed an integrative review in the databases LILACS and MEDLINE the last decade. The use of these drugs proved safe and effective antihypertensive treatment with 4-10mmHg drops in systolic blood pressure, proving to be therapeutic options in the treatment of diabetes associated with hypertension.

Keywords: SGLT-2 inhibitors, Hypertension, Diabetes.

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** Estratificação do risco cardiovascular global: risco adicional atribuído à classificação de hipertensão arterial de acordo com fatores de risco, lesões de órgãos-alvo e condições clínicas associadas.....19
- Quadro 2** Algumas modificações de estilo de vida e redução aproximada da pressão arterial sistólica.....20
- Quadro 3** Características importantes do anti-hipertensivo.....21
- Quadro 4** Recomendações de avaliação diagnóstica dos pacientes hipertensos com diabetes *mellitus*.....25
- Quadro 5** Especificidade dos artigos analisados, quanto título, objetivo, tipo de pesquisa e nível de evidência.....35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Classificação da Pressão Arterial segundo a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão.....	17
Tabela 2 Efeitos do uso de canaglifozina 300mg ao longo de 12 semanas.....	37
Tabela 3 Comparação dos efeitos de placebo, canaglifozina de 100mg e de 300mg sobre a pressão arterial.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	Antagonistas de Canal de Cálcio
ADA	American Diabetes Association
AINES	Anti-inflamatórios não-esteroidais
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BRA	Bloqueadores de Renina-Angiotensina
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
DBH	Diretrizes Brasileiras de Hipertensão
DCC	Doença Cardíaca Coronariana
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DRT	Doença Renal Terminal
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ECG	Eletrocardiograma
ECR	Estudo Clínico Randomizado
EMI	Estudo Multicêntrico de Idosos
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
IC	Insuficiência Cardíaca
IDF	International Diabetes Federation
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corpórea
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MAPA	Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MRPA	Monitoração Residencial da Pressão Arterial
NHANES II	National Health and Nutrition Examination Survey
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
SGLT2	Co-transportador de sódio-glicose tipo 2
TFG	Taxa de Filtração Glomerular

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	11
1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVO.....	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3 HIPÓTESES.....	16
4 JUSTIFICATIVA	17
5 REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
5.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	18
5.1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	18
5.1.2 ESTRATIFICAÇÃO E TRATAMENTO	19
5.2 DIABETES <i>MELLITUS</i>	24
5.2.1 CLASSIFICAÇÃO	24
5.2.2 DIAGNÓSTICO.....	25
5.3 DIABETES <i>MELLITUS</i> E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	26
5.3.1 CONSIDERAÇÕES E ACOMPANHAMENTO	26
5.3.2 COMPLICAÇÕES	28
5.3.2.1 NEFROPATIA DIABÉTICA.....	28
5.3.2.2 DOENÇA CARDÍACA CORONARIANA (DCC)	29
5.3.2.3 DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	29
5.3.2.4 ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE)	30
5.4 INIBIDORES DO CO-TRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE TIPO 2 (SGLT2)	30
5.4.1 MECANISMO DE AÇÃO	30
5.4.2 O USO DE INIBIDORES DE SGLT2 NO DM2	31
6 MÉTODOS.....	33
7 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
7.1 ESPECIFICIDADE SOBRE OS ARTIGOS ANALISADOS.....	36
EFFECTS OF SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITORS ON BLOOD PRESSURE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS/ INGLÊS/ JORNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF HYPERTENSION.....	38
7.2 EVIDÊNCIAS ENCONTRADAS.....	40
7.3 SÍNTESE DO CONHECIMENTO.....	42

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 33(Supplement 1): S62-S69, jan 2010.....	44
AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES. DIABETES CARE. 37 SUPPL 1:S14-80, JAN 2013.....	44
BAKER, W.L. ET AL. EFFECTS OF SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITORS ON BLOOD PRESSURE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. JORNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF HYPERTENSION, V.8, N.4, P.262-275, 2014.	44
FERREIRA, L.T. ET AL. DIABETES MELITO: HIPERGLICEMIA CRÔNICA E SUAS COMPLICAÇÕES. ARQUIVOS BRASILEIROS DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, V.36, N.3, P.182-188, 2011.	45
LÓPEZ-JARAMILLO, P.; SANCHEZ, R.A.; DIAZ, M. CONSENSO LATINOAMERICANO DE HIPERTENSIÓN EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 Y SÍNDROME METABÓLICO. J HYPERTENS. V.31, P.223-38, 2013.	45

1 INTRODUÇÃO

Diabetes *Mellitus* (DM) é uma síndrome metabólica de etiologia multifatorial, caracterizada fenotipicamente por hiperglicemia, resultante de possível falha na secreção ou ação da insulina. É classificada em 4 subtipos distintos: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos e diabetes gestacional. Constitui problema de saúde pública mundial, com prevalência estimada em 415 milhões de pessoas e em 2040, subirá para 642 milhões, sendo a maior parte diabéticos tipo 2 (IDF, 2015; MINISTERIO DA SAÚDE, 2006).

A principal causa de mortes em diabéticos são as doenças cardiovasculares, o risco de mortalidade é maior do que o dobro em pacientes diabéticos quando comparados a não diabéticos. Com baixas taxas de controle e alta prevalência, a hipertensão arterial sistêmica é um dos principais problemas de saúde pública. A mortalidade cardiovascular aumenta progressivamente com a elevação dos níveis pressóricos acima de 115/75 mmHg. A prevalência de hipertensão em indivíduos diabéticos é duas vezes maior que numa população de não diabéticos (SBC, 2010; CRUZERA; UTIMURA; ZATZ, 1998).

O tratamento do DM tipo 2 objetiva o controle glicêmico, da obesidade e dos fatores de risco cardiovascular através de estratégias não-farmacológicas (dieta e exercícios físicos) e farmacológica. Um estudo clínico randomizado, controlado e multicêntrico, avaliou diferentes modalidades de tratamento do DM tipo 2 e demonstrou a importância do controle glicêmico na redução e prevenção das complicações relacionadas ao diabetes. Além disso, o tratamento intensivo, que consiste no uso de múltiplas picadas de insulina ou utilização da bomba de insulina, mostrou maior eficácia na diminuição de complicações crônicas microvasculares em relação ao tratamento convencional. Entretanto, não houve redução significativa no que diz respeito às complicações macrovasculares como morte de causa cardiovascular, doença coronariana ou cerebrovascular (WEINERT; CAMARGO; SILVEIRO, 2010).

Entre as diversas opções farmacológicas para controle glicêmico, surgiram os inibidores de SGLT2, um cotransportador de sódio-glicose a nível renal. Esta nova classe, mostra-se promissora na redução também da pressão arterial. Um estudo de metanálise demonstrou redução na pressão sistólica em 4mmHg e na diastólica em 1,6 mmHg com intervalo de confiança de 95% através do uso de inibidores de sgl2. Reduções significativas de peso corporal e hematócrito também foram percebidas, no entanto, o efeito sobre a incidência de hipotensão postural foi inexpressivo. Os efeitos colaterais dos inibidores de SGLT2 são

relativamente mais toleráveis em relação aos dos anti-hipertensivos convencionais. Infecções genitais e do trato urinário tratáveis e que não persistem ao longo da terapia são os efeitos indesejáveis mais comuns (MALIHA; TOWNSEND, 2014; BAKER et al., 2014).

O Diabetes *mellitus*, principalmente quando tratado inadequadamente, compromete significativamente a vida do indivíduo através de complicações crônicas como retinopatia, neuropatia, nefropatia e doenças cardiovasculares. O desafio frequente no manejo da doença é a adesão ao tratamento. Os fatores que facilitam o processo estão relacionados ao sistema de saúde, profissionais de saúde, esquema terapêutico e ao próprio paciente. A busca de estratégias para intervenção sobre esses fatores é impositiva no cenário atual das instituições de saúde e atenção ao diabetes (FARIA et al., 2014; FERREIRA et al., 2011).

A necessidade de redução das complicações macrovasculares, bem como a possibilidade de melhorar a adesão ao tratamento através de monoterapia, denotam importância ao questionamento acerca das vantagens que trariam o uso de inibidores de *sglt2* em diabéticos tipo 2 associado à hipertensão arterial sistêmica.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Identificar a eficácia dos inibidores de sgl-2 no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 associado à hipertensão arterial sistêmica.

2.2 Objetivos Específicos

- a) Avaliar os resultados do uso de inibidores de SGLT2 em diabéticos tipo 2 com hipertensão;
- b) Analisar os possíveis problemas da terapêutica com inibidores de SGLT2 em diabéticos tipo 2 com hipertensão;
- c) Identificar o agente da classe dos inibidores de SGLT2 mais eficaz no tratamento de DM e HAS.

3 HIPÓTESES

- 1) As complicações microvasculares relacionadas ao DM tipo 2 tem reduzido após o uso de inibidores de SGLT2 no tratamento medicamentoso de diabéticos com hipertensão;
- 2) Os inibidores de SGLT2, por comodidade posológica, tem substituído os anti-hipertensivos tradicionais no tratamento do DM tipo 2.
- 3) Os inibidores de SGLT2 podem ser utilizados em monoterapia para o tratamento concomitante de DM2 e HAS.

4 JUSTIFICATIVA

O tratamento atual do Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) segue recomendações terapêuticas desenvolvidos por sociedades internacionais de diabetes: o algoritmo de consenso da American Diabetes Association (ADA) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD), publicados em janeiro de 2009 e revistos em janeiro de 2012. A abordagem intensiva do controle glicêmico no tratamento do DM2 demonstrou redução e prevenção das complicações microvasculares, ainda que não foi demonstrado benefício no que diz respeito às complicações macrovasculares. Apesar de as complicações microvasculares implicarem considerável morbidade, são as macrovasculares a principal causa de mortes em pessoas com diabetes. Devido à incerteza de que o controle glicêmico intensivo poderia reduzir o risco de doenças cardiovasculares em diabéticos, iniciaram-se diversos estudos na última década com o intuito de comparar os efeitos dos tipos de controle glicêmico sobre as complicações cardiovasculares (ADA, 2013; SBD, 2014).

Na ocasião do diagnóstico de DM2, cerca de 40% dos indivíduos já são hipertensos. O tratamento da hipertensão é particularmente importante em diabéticos, recomenda-se o uso de medicação anti-hipertensiva quando os níveis pressóricos estão acima de 140/90 mmHg. Mais baixos do que os usuais, em diabéticos tipo 2 esses níveis pressóricos precisam ser atingidos para que haja proteção contra o desenvolvimento de doença cardiovasculares (SBD, 2016).

Na maioria das vezes, o tratamento anti-hipertensivo é realizado com o uso de 2 ou mais drogas em combinação. Uma nova classe medicamentosa, os inibidores de SGLT2, surgem como promissores tanto no controle glicêmico como pressórico em monoterapia. O esquema posológico simplificado, com poucos comprimidos administrados, facilita a adesão do paciente ao tratamento e consequentemente reduz a morbimortalidade das patologias (SBC, 2010; MALIHA; TOWNSEND, 2014; SBD, 2014).

Diante da heterogeneidade dos estudos, torna-se necessário coletar e discutir informações sobre a possível vantagem do uso de inibidores de sgl2 em diabéticos tipo 2 com hipertensão arterial sistêmica frente a terapêutica com anti-hipertensivos tradicionais associados aos hipoglicemiantes disponíveis.

5 REFERENCIAL TEÓRICO

5.1 Hipertensão Arterial Sistêmica

5.1.1 Considerações gerais

Temos por definição da hipertensão arterial sistêmica (HAS) uma entidade clínica na qual o indivíduo apresenta níveis elevados e sustentados da pressão arterial (PA), com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares, a curto ou longo prazo, necessitando de uma adequada abordagem terapêutica. Frequentemente associada a alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas (SBC, 2010).

A hipertensão arterial sistêmica exhibe uma alta prevalência e baixos índices de controle em todos os continentes, fato que a coloca como importante fator de risco para eventos cardiovasculares fatais e não fatais, sendo um dos mais importantes problemas de saúde pública. De acordo com dados do DATASUS, em 2007, foram registradas 1.157.509 internações por doença cardiovascular no SUS, a um custo aproximado de 170 milhões de reais. As doenças cardiovasculares respondem por 29,4% do total de óbitos em 2007, sendo 74,1% causados por doenças cerebrovasculares, doenças isquêmicas do coração e doença hipertensiva (SBC, 2010).

São vários os fatores de risco para HAS, dentre eles podemos citar a idade, gênero e etnia, excesso de peso, obesidade, ingestão de sal, ingestão de álcool, sedentarismo, fatores socioeconômicos, genética e outros fatores de risco cardiovascular. Em relação aos níveis pressóricos para determinação da HAS, temos a classificação de acordo com a medida casual no consultório (≥ 18 anos), segundo a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010), como PA ótima, normal, limítrofe, hipertensão estágios 1, 2 e 3, e a hipertensão sistólica isolada (Tabela 1). A partir dessa classificação, instituir a terapêutica adequada para cada uma (SCALA; PÓVOA; JÚNIOR, 2012).

Tabela 1 – Classificação da Pressão Arterial segundo a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão

CLASSIFICAÇÃO	PRESSÃO SISTÓLICA (MMHG)	PRESSÃO DIASTÓLICA (MMHG)
ÓTIMA	< 120	< 80
NORMAL	< 130	< 85
LIMÍTROFE	130-139	85-89
HIPERTENSÃO ESTÁGIO 1	140-159	90-99
HIPERTENSÃO ESTÁGIO 2	160-179	100-109
HIPERTENSÃO ESTÁGIO 3	≥ 180	≥ 110
HIPERTENSÃO SISTÓLICA ISOLADA	≥ 140	< 90

Fonte: (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010, p.8).

5.1.2 Estratificação e Tratamento

A hipertensão apresenta uma alta prevalência em pessoas na faixa etária acima dos 65 anos de idade, sendo mais comum a hipertensão sistólica isolada. Corresponde ao subtipo de hipertensão com a menor taxa de controle, devido à dificuldade do tratamento e pelo desconhecimento de profissionais da saúde quando à importância de atingir-se a meta do tratamento (MORIGUTI; SOARES, 2007).

O aparecimento e a progressão da HAS no idoso se devem, fundamentalmente, à redução da elasticidade e distensibilidade dos vasos de grande capacitância, fato ocorrido com o avançar da idade. Exibindo alta prevalência, se constitui em um fator determinante de morbimortalidade. (BRANDÃO; AMODEO; NOBRE, 2012)

Nos EUA, segundo dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II), a prevalência da HAS (PAS ≥ 140mmHg e PAD ≥ 90mmHg) em pessoas com mais de 60 anos foi de 60% em brancos e 71% em negros. No Brasil, o Estudo

Multicêntrico de Idosos (EMI) mostrou prevalência de 65% para todas as raças (BRANDÃO; AMODEO; NOBRE, 2012).

Os níveis considerados para a HAS são 130 ou mais para sistólica e 85 ou mais para a diastólica, de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (DBH). Já para as Diretrizes de outros países, temos 140 ou mais para a sistólica e 90 ou mais para a diastólica. Ocorreram 650 mil óbitos em idosos em 2007, sendo 230 mil por doenças do aparelho circulatório, 66 mil por doença isquêmica do coração e 75 mil por doenças cerebrovasculares (DATASUS, 2010).

A consulta de um paciente idoso é bem diferente do paciente jovem, pois geralmente se encontra associada a uma multiplicidade de doenças, algumas com sintomas semelhantes, que podem mascarar o quadro clínico ou até mesmo ser diagnosticada já com alguma complicação. É necessário incluir pontos importantes na avaliação clínica, como medida correta da pressão arterial e a procura ativa de fatores de risco associados, lesões de órgão-alvo e complicações decorrentes da hipertensão, através de dados da história, exame físico e exames complementares (MORIGUTI; SOARES, 2007).

Existe uma variabilidade na pressão arterial mais acentuada no idoso, a qual requer uma abordagem individualizada, ampla e cuidadosa, com utilização de várias ferramentas, tais como monitorização ambulatorial na pressão arterial (MAPA), monitorização residencial da pressão arterial (MRPA), para que possa ser feito o diagnóstico. A estratificação de risco cardiovascular global é necessária para a tomada de decisão terapêutica, que levará em conta, além dos valores da pressão arterial (PA), a presença de fatores de risco adicionais, de lesões em órgãos-alvo e de doenças cardiovasculares (Quadro 1). Na investigação laboratorial deve ser realizada uma bateria de exames, como hemograma, função renal, sódio, potássio, glicemia, lipidograma, função tireoidiana, ácido úrico, sumário de urina, eletrocardiograma (ECG) de repouso, ecocardiograma e teste ergométrico em idosos com risco coronário (BRANDÃO; AMODEO; NOBRE, 2012).

Quadro 1 – Estratificação do risco cardiovascular global: risco adicional atribuído à classificação de hipertensão arterial de acordo com fatores de risco, lesões de órgãos-alvo e condições clínicas associadas

	Normotensão			Hipertensão		
Outros fatores de risco ou doenças	Ótimo PAS<120 ou PAD<80	Normal PAS 120- 129 ou PAD 80-84	Limítrofe PAS 130- 139 ou PAD 80-89	Estágio 1 PAS 140- 159 PAD 90-99	Estágio II PAS 160- 179 PAD 100-109	Estágio 3 PAS ≥180 PAD ≥110
Nenhum fator de risco	Risco basal	Risco basal	Risco basal	Risco baixo adicional	Moderado risco adicional	Alto risco adicional
1 e 2 fatores de risco	Risco baixo adicional	Risco baixo adicional	Risco baixo adicional	Moderado risco adicional	Moderado risco adicional	Risco adicional muito alto
≥3 fatores de risco, LOA ou SM - DM	Moderado risco adicional	Moderado risco adicional	Alto risco adicional	Alto risco adicional	Alto risco adicional	Risco adicional muito alto
Condições clínicas associadas	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto

DM: diabetes mellitus. LOA: lesão de órgão alvo. PAD: pressão arterial diastólica. PAS: pressão arterial sistólica. SM: síndrome metabólica

Fonte: (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010, p.13).

Diante de um paciente hipertenso deve-se ter em mente que o objetivo primordial não é apenas baixar seus níveis pressóricos, e sim promover uma redução em seu risco cardiovascular global. O tratamento é dividido em não medicamentoso ou modificações do estilo de vida e tratamento medicamentoso. As modificações dos hábitos de vida são medidas gerais que incluem alterações na dieta, como restrição de sódio, diminuir o consumo ou mesmo parar de consumir algumas substâncias, como bebidas alcoólicas, cafeína, e drogas ilícitas, correção da obesidade com prática de exercícios físicos regulares, parar o tabagismo. Tais medidas já se mostraram eficazes em reduzir a pressão arterial (PA) e a morbimortalidade cardiovascular, sendo de baixo custo e baixo risco, contribuindo também para o controle de outros fatores de risco cardiovasculares associados ou de comorbidades (MESQUITA; BRUNO, 2001)

O tratamento medicamentoso deve ser individualizado e iniciado associado às medidas não farmacológicas (Quadro 2). É fundamental definir se realmente há indicação de prescrever um anti-hipertensivo e optar pela droga que melhor se encaixa no perfil do paciente (Quadro 3). De acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão estão disponíveis 7 classes de drogas anti-hipertensivas, as quais podemos citar: diuréticos, inibidores adrenérgicos, vasodilatadores diretos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores

da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) I e II e inibidor direto da renina. Estudos clínicos realizados em idosos hipertensos demonstraram a redução da PA e da morbimortalidade cardiovascular em insuficiência cardíaca com o uso de diuréticos e betabloqueadores, para a hipertensão sistodiastólica como para a hipertensão sistólica isolada. De acordo com a recomendação do Eighth Joint National Committee (JNC 8), devemos iniciar o tratamento medicamentoso para baixar a pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 150mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90mmHg, com o objetivo de atingir uma meta de PAS abaixo de 150mmHg e PAD abaixo de 90mmHg (BRANDÃO; AMODEO; NOBRE, 2012; SBC, 2010)

Quadro 2 – Algumas modificações de estilo de vida e redução aproximada da pressão arterial sistólica

Modificação	Recomendação	Redução aproximada na PAS
Controle de peso	Manter o peso corporal na faixa normal (IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m ²)	5 a 20 mmHg para cada 10 kg de peso reduzindo
Padrão alimentar	Consumir dieta rica em frutas e vegetais e alimentos com baixa densidade calórica e baixo teor de gorduras saturadas e totais. Adotar dieta DASH	8 a 14 mmHg
Redução do consumo de sal	Reduzir a ingestão de sódio para não mais que 2g (5g de sal por dia)	2 a 8 mmHg
Moderação no consumo de álcool	Limitar o consumo de 30 g/dia para homens e 15 g/dia para mulheres	2 a 4 mmHg
Exercício físico	Habituar-se à prática de atividade física aeróbica, como caminhadas, por pelo menos 30 min/dia, 3 vezes/semana para prevenção e diariamente para tratamento	4 a 9 mmHg

Fonte: (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010, p.19)

Quadro 3 – Características importantes do anti-hipertensivo

Ser eficaz por via oral
Ser seguro, bem tolerado e com relação de risco-benefício favorável ao paciente
Permitir a administração em menor número possível de tomadas, com preferência para dose única diária
Ser iniciado com as menores doses efetivas preconizadas para cada situação clínica, podendo ser aumentadas gradativamente, ressaltando-se que, quanto maior a dose, maiores serão as probabilidades de efeitos adversos
Não ser obtido por meio de manipulação, pela inexistência de informações adequadas de controle de qualidade, bioequivalência e/ou de interação química dos compostos
Ser considerado em associação para os pacientes com hipertensão em estágios 2 e 3 para pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular que, na maioria das vezes, não alcançam a meta de redução da pressão arterial preconizada com a monoterapia
Ser utilizado por um período mínimo de quatro semanas, salvo em situações especiais, para aumento de dose, substituição da monoterapia ou mudança das associações em uso
Ter demonstração em ensaios clínicos da capacidade de reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares associadas à hipertensão arterial (características para preferência de escolha)

Fonte: (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010, p.22).

Através de estudos realizados, vemos que os diuréticos tiazídicos são os mais utilizados no tratamento da HAS, mostrando reduções significativas de AVE e outros eventos cardiovasculares. Indicados como monoterapia no estágio 1 e terapia combinada na hipertensão estágio 2. Reservando os diuréticos de alça para situações como HAS associada à insuficiência renal e cardíaca. Devido a suas características hidroeletrólíticas, classes anti-hipertensiva oferece maior risco de desidratação e colapso circulatório, podendo gerar também eventuais quadros depressivos. Com relação ao uso de betabloqueadores, estudos demonstram que seu uso seria recomendado para pacientes com insuficiência cardíaca (IC), arritmias e insuficiência coronariana. Mostrando também redução na morbimortalidade cardiovascular, especialmente em AVE, porém, mais da metade dos pacientes utilizaram betabloqueador associado a diuréticos, demonstrando assim dificuldade na avaliação do real benefício do uso isolado de medicamento (NOBRE et al., 2013).

Os ACC apresentam uma ação anti-hipertensiva excelente em idosos, especialmente na hipertensão sistólica isolada. Mostra-se com uma ação favorável sobre o perfil lipídico e glicídico, sobre os eletrólitos e função sexual. Sua associação com os IECA possui duas

vantagens: IECA entra com redução do edema maleolar aos ACC e ação vasodilatadora na arteríola eferente, protegendo assim contra a hiperfiltração glomerular. Os ACC estão entre os únicos antihipertensivos cujo efeito não é inibido pelo uso de anti-inflamatório AINES. A classe dos IECA tem sua maior indicação no idoso hipertenso com associação de insuficiência cardíaca (com ou sem infarto agudo do miocárdio prévio) e/ou diabetes (especialmente por seu efeito nefroprotetor a longo prazo), pois apresentam benefícios na prevenção dos efeitos deletérios da angiotensina II no remodelamento cardíaco. Outros efeitos benéficos presentes dos IECA são: redução da hipertrofia ventricular, redução da rigidez vascular, com melhora da função endotelial, diminuição da claudicação intermitente, prevenção de recidiva de fibrilação arterial e propriedades antianginosas discretas, inclusive redução da tolerância aos nitratos (BRANDÃO; AMODEO; NOBRE, 2012).

Atualmente, os antagonistas da angiotensina II (AA II) estão no grupo das drogas consideradas de primeira linha para a monoterapia da hipertensão arterial e têm boa tolerabilidade. Apresentam eficácia na redução da morbimortalidade de pacientes idosos com insuficiência cardíaca. Geralmente são utilizados quando há intolerância aos IECA. Metanálise recente aponta equivalência entre AA II e IECA na redução de eventos cardiovasculares, contrapondo-se com metanálises anteriores que indicavam redução de eventos coronarianos apenas com os IECA (SBC, 2010).

5.2 Diabetes *Mellitus*

5.2.1 Classificação

O Diabetes *Mellitus* abrange um grupo de distúrbios metabólicos que compartilham o fenótipo comum da hiperglicemia. A classificação atual da patologia tem por base o processo patogênico desencadeante. Enquanto o DM tipo 1 caracteriza-se pela deficiência de insulina e tendência ao desenvolvimento de Cetose, o DM tipo 2 é caracterizado por graus variáveis de resistência à insulina, comprometimento da secreção de insulina e produção hepática excessiva de glicose (SBD, 2014; ADA, 2013).

O DM1, presente em 5-10% dos casos, é o resultado da destruição autoimune, na maioria das vezes, das células betapancreáticas, com conseqüente deficiência de insulina. A taxa de destruição das células beta é variável, sendo mais abrupta em crianças; em adultos,

geralmente ocorre de forma lenta e gradual, quando se refere como diabetes autoimune latente do adulto (LADA) (SBD, 2014).

O DM2, predomina em 90-95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação ou secreção da insulina quando a hiperglicemia se manifesta. A maioria dos pacientes que apresentam essa forma da doença portam sobrepeso ou obesidade, e é mais comumente diagnosticada após os 40 anos, podendo, entretanto, acometer qualquer faixa etária (SBD,2014).

Diabetes gestacional é uma causa do estado hiperglicêmico, mais brando que o diabetes tipo 1 e 2, detectado pela primeira vez na gravidez. Geralmente se resolve no período pós-parto e pode frequentemente retornar anos depois. Sua detecção deve ser iniciada na primeira consulta de pré-natal (ADA, 2010).

Com as novas descobertas acerca dos defeitos ou processos causadores do diabetes *mellitus* surgiram outros tipos específicos de DM, como defeitos genéticos na função das células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, entre outros (SBD, 2014).

Ao ser diagnosticado com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o paciente, em geral, é tratado com modificações no estilo de vida (alimentação e atividade física) e uso de um agente antidiabético oral. A indicação desta medicação deve levar em consideração os mecanismos de resistência à insulina, os múltiplos transtornos metabólicos, a falência progressiva das células beta e as complicações micro e macrovasculares (SBD, 2014; ADA, 2013).

5.2.2 Diagnóstico

A evolução para o DM2 ocorre ao longo de um período de tempo variável, quase sempre de vários anos, passando por estágios intermediários que recebem a denominação de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída. Tais estágios seriam decorrentes de uma combinação de resistência à ação insulínica e disfunção de célula beta. No DM1, o início geralmente é abrupto, com sintomas indicando de maneira contundente a presença da enfermidade. Dessa forma, com a finalidade de prevenir as complicações micro e

macrovasculares do DM, os critérios diagnósticos foram modificados. Os valores de glicemia utilizados atualmente, são (ADA, 2013):

- a) Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual > 200 mg/dl.
- b) Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl. Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia.
- c) Glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose > 200 mg/dl

O teste de tolerância à glicose deve ser efetuado com coleta para diferenciação de glicemia em jejum e 120 minutos após a ingestão de glicose. É identificado um grupo intermediário de indivíduos, nos quais os níveis de glicemia não preenchem os critérios para o diagnóstico de DM. Entretanto, são muito elevados para considerá-los normais. Nessas situações, foram consideradas as categorias de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída, cujos valores glicêmicos são (ADA, 2013):

- a) Glicemia de jejum > 100 mg/dl e < 126 mg/dl.
- b) Tolerância à glicose diminuída. Ocorre quando, após uma sobrecarga de 75 g de glicose, o valor de glicemia de 2 horas situa-se entre 140 e 199 mg/dl.

Em julho de 2009, foi proposta a utilização de hemoglobina glicada (HbA1c) como critério de diagnóstico para o DM. A alegação é que a medida da HbA1c avalia o grau de exposição à glicemia durante o tempo e os valores se mantêm estáveis após a coleta. As recomendações atuais são as seguintes (ADA, 2010)

- a) Diabetes – HbA1c $> 6,5\%$ a ser confirmada em outra coleta. Dispensável em caso de sintomas ou glicemia > 200 mg/dl.
- b) Indivíduos com alto risco para o desenvolvimento de diabetes – HbA1c entre $5,7\%$ e $6,4\%$.

5.3 Diabetes *Mellitus* e Hipertensão Arterial Sistêmica

5.3.1 Considerações e Acompanhamento

A associação entre hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2 é constante. O DM2 pode elevar os níveis pressóricos por meio de hiperinsulinemia, que estimula o

sistema nervoso simpático a promover vasoconstrição, retenção de água e sódio nos rins e estimula a proliferação da musculatura lisa da parede arterial. (SBC, 2010).

Nos indivíduos com diabetes, há uma maior variabilidade da pressão arterial, uma marcada resposta ortostática e uma importante deterioração da redução noturna da PA. Essas características têm implicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas de modo que se recomenda que a avaliação desse paciente deva ser mais criteriosa com maior número de medidas da PA para a tomada de conduta. A detecção de possível hipotensão e/ou hipotensão ortostática deve ser um procedimento de rotina e a tomada de PA em ambiente doméstico e sobretudo do MAPA deve realizar-se sempre que possível. (LOPEZ-JARAMILLO; SANCHEZ; DIAZ, 2014)

As recomendações sobre a avaliação diagnóstica nos pacientes com hipertensão e diabetes estão resumidas no quadro 4. As recomendações para o seguimento são as seguintes:

Quadro 4 - Recomendações de avaliação diagnóstica dos pacientes hipertensos com diabetes *mellitus*

Investigações básicas ou mínimas	História clínica e exame físico
	Medida da pressão arterial
	ECG
	Provas laboratoriais: glicemia em jejum e HbA1c, creatinina sérica, perfil de lipídios, enzimas hepáticas, Na ⁺ , K ⁺
	Microalbuminúria
	Fundo de olho (se anormal, interconsulta com oftalmologista)
Investigações opcionais	MAPA
	ECG de esforço (em homens > 40 anos e em mulheres pós-menopáusicas)
	Ecocardiograma com Doppler

1. HbA1c (cada 4 meses); 2. Automonitorização da glicose no sangue (cada 24 a 48 horas); 3. Anualmente avaliação do fundo de olho, ECG, microalbuminúria, provas básicas de laboratório; 4. A cada 2 anos, devem ser realizados ecocardiograma e eletrocardiograma de esforço (para detectar possível isquemia silenciosa).

Fonte: (LOPEZ-JARAMILLO; SANCHEZ; DIAZ, 2014, p. 9)

Em termos de risco cardiovascular total, a presença de diabetes geralmente se considera que implica nível de alto de risco, porém é razoável pensar que o risco cardiovascular é diferente se o diabetes foi diagnosticado recentemente ou se é de grande duração, na ausência

ou em presença de complicações. Em pacientes normotensos com diabetes, não há evidência de que a administração de fármacos redutores da PA seja de algum benefício.

5.3.2 Complicações

A possibilidade de associação da hipertensão arterial e do diabetes *mellitus* é da ordem de 50%, o que, não raro, requer o manejo das duas doenças no mesmo usuário, agravado pelo fato de que sua concomitância potencializa o dano micro e macrovascular decorrente, acarretando alta morbidade cardiocerebrovascular. Além desses, a hipertensão arterial e o diabetes *mellitus* ainda apresentam outros aspectos em comum: etiopatogenia; fatores de risco; tratamento não medicamentoso; caráter crônico; prevenibilidade; assintomaticidade em estágios iniciais; difícil adesão ao tratamento; requisição de acompanhamento por equipe multidisciplinar e fácil diagnóstico (SANTOS; MOREIRA, 2012)

As principais condições clínicas associadas à hipertensão e ao diabetes mellitus são as complicações micro e macrovasculares, a saber: Nefropatia diabética; Doença cardíaca coronariana; Insuficiência cardíaca; Acidente vascular encefálico.

5.3.2.1 Nefropatia diabética

A prevalência da nefropatia em pacientes com DM2 está entre 30 e 50%. Foram descritos três estágios no seu desenvolvimento (SANTOS; MOREIRA, 2012)

1) Nefropatia incipiente: duração de, aproximadamente, 10 anos. Evolui com uma taxa acima dos limites de filtração glomerular (TFG), que se acompanha após em torno de 5 anos de microalbuminúria (30-300 mg/dia). A presença de um aumento da excreção urinária de albumina (EUA) identifica os pacientes diabéticos com alto risco de desenvolver dano renal progressivo e doença cardiovascular.

2) Nefropatia clínica evidente: caracterizada por proteinúria (EUA superior a 300 mg/dia), TFG normal ou moderadamente reduzida e hipertensão. Se não tratados, esses pacientes têm um alto risco de desenvolver doença renal terminal (DRT).

3) Insuficiência renal progressiva: cursa com proteinúria franca (≥ 300 (mg/dL) e uma notável redução da TFG (< 30 ml/min). A macroalbuminúria identifica os pacientes diabéticos com lesão renal histológica substancial e prediz uma queda linear da TFG.

Para a detecção do aparecimento e da progressão da nefropatia diabética, é obrigatória a avaliação da EUA todos os anos desde o início da DM2, e o cálculo da TFG a partir da creatinina sérica mediante o uso de uma das fórmulas atualmente validadas. (SANTOS; MOREIRA, 2012)

5.3.2.2 Doença cardíaca coronariana (DCC)

Os pacientes hipertensos com DM2 têm um risco de até 1,9 vez maior de apresentar doença cardiovascular em comparação com os pacientes hipertensos sem diabetes. Considera-se que fatores como os níveis de fibrinogênio elevados, em particular durante o controle glicêmico deficiente, os níveis elevados do inibidor-1 do ativador de plasminogênio e o aumento da agregação plaquetária podem ser os responsáveis. Essas alterações relacionadas com o diabetes podem aumentar o risco de trombose no sítio de ruptura de uma placa e também o risco de reinfarto depois da terapia trombolítica ou da revascularização. Além disso, são frequentes as arritmias cardíacas como consequência da disfunção autonômica. A avaliação da DCC deve incluir uma prova de esforço seguido, se positivo, por um estudo de perfusão miocárdica (tomografia computadorizada por emissão de fóton único). (SANTOS; MOREIRA, 2012).

5.3.2.3 Disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca

O diabetes é um importante fator de risco para disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. No estudo de Framingham, o risco relativo de insuficiência cardíaca clínica foi 3,8 vezes maior em homens diabéticos e 5,5 vezes nas mulheres com diabetes em comparação com aqueles sem diabetes. Nos pacientes diabéticos com hemoglobina glicosilada (HbA1c) menor que 7,0%, a taxa de falha cardíaca foi 4,2 por 1.000 pacientes-ano, está aumentando para 9,2 por 1.000 pacientes-ano quando a HbA1c foi maior que 10%. O mau prognóstico desses pacientes tem sido explicado por uma miocardiopatia diabética subjacente, agravada pela hipertensão e pela doença isquêmica do coração. (BELL, 2003; IRIBARREN et al., 2001).

A alta prevalência e as implicações na morbidade e na mortalidade que a insuficiência cardíaca traz determinam a importância da identificação precoce de seus fatores de risco e dos

sinais clínicos associados. Uma história clínica cuidadosa ajuda a detectar os sintomas da insuficiência cardíaca (dispneia aos esforços, ortopneia, tosse noturna e fadigabilidade fácil). Embora o eletrocardiograma e a radiografia do tórax possam ser úteis, a ecocardiografia com Doppler é necessária para visualizar as alterações cardíacas estruturais e funcionais que são subjacentes à insuficiência cardíaca, e é a prova recomendada quando se suspeita de insuficiência cardíaca. Como a insuficiência cardíaca é um preditor de morte cardíaca súbita, recomenda-se a realização de um ECG Holter para a detecção de arritmias. (SANTOS; MOREIRA, 2012)

5.3.2.4 Acidente vascular encefálico (AVE)

As taxas de incapacidade relacionadas com AVE são mais altas nos diabéticos em comparação aos não diabéticos. O risco de acidente cerebrovascular fatal versus não fatal parece ser maior quanto maior é o nível de HbA1C, inclusive muitos anos antes que o evento ocorra. (SANTOS; MOREIRA, 2012)

5.4 Inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2)

5.4.1 Mecanismo de ação

Os rins regulam a homeostase da glicose através de três mecanismos distintos:

- 1) Liberação de glicose na circulação via gliconeogênese;
- 2) Captação de glicose a partir da circulação;
- 3) Reabsorção de glicose para a circulação a partir da filtração glomerular.

Destes três mecanismos, a reabsorção da glicose para a circulação parece contribuir para a hiperglicemia nos pacientes com DM2. (II et al., 2015)

Em 2012, foi aprovada pela FDA uma nova classe terapêutica para o tratamento do diabetes, os inibidores do co-transportador de sódio e glicose tipo 2 (SGLT-2). Estes inibidores são proteínas que se localizam no túbulo proximal dos rins sendo responsáveis pela reabsorção de aproximadamente 90% da glicose que é filtrada através dos mesmos, por mecanismos independentes da insulina. (MILLER et al., 2014)

A inibição dos SGLT2, leva ao aumento da excreção urinária de glicose (glicosúria) e, conseqüentemente, à diminuição da concentração da mesma no sangue. (AHMED, 2014; MILLER et al., 2014; WILDING, 2014)

O aumento da excreção urinária de glicose pode levar, também, a uma redução do peso corporal e da pressão arterial, visto que promove uma diurese osmótica leve e uma perda calórica líquida. Outro benefício associado aos inibidores do SGLT2 refere-se ao fato destes não perderem eficácia devido à resistência à insulina ou à insuficiente produção da mesma. (STEIN et al., 2014)

A canagliflozina e dapagliflozina, são dois inibidores do SGLT2 que foram aprovados em mais de 30 países do mundo, incluindo os Estados Unidos e a União Europeia, para uso em pacientes com DM2. A administração destes agentes tem demonstrado ser eficaz no tratamento da hiperglicemia nos doentes diabéticos. Em maio de 2014, a Comissão Europeia autorizou a introdução no mercado de um novo inibidor do SGLT2, a empagliflozina, também para o tratamento da DM2 em adultos (AHMED, 2010; STEIN et al., 2014).

Devido ao seu mecanismo de ação ser distinto de outras classes terapêuticas podem-se usar os inibidores dos SGLT2 em combinação com outros agentes antihiperglicemiantes. (MILLER, et al., 2014)

5.4.2 O uso de inibidores de sgl2 no DM2

O tratamento da HAS é realizado com combinações medicamentosas, fato que diminui a adesão dos pacientes ao tratamento. Os inibidores de sgl2 surgem como possibilidade de oferecer monoterapia para tratamento de hipertensos e diabéticos. A comodidade posológica de tal classe leva a uma melhor adesão ao tratamento de DM2 e HAS, conseqüentemente influenciam positivamente nos indicadores de saúde da população. (WEINERT; CAMARGO; SILVEIRO, 2010; FARIA et al.,2014; FERREIRA et al., 2011)

Os estudos demonstraram impacto do tratamento intensivo do DM2 com as drogas já reconhecidas agindo na redução das complicações microvasculares, entretanto não foram demonstrados efeitos sobre as complicações macrovasculares, as quais são a principal causa de mortalidade em indivíduos diabéticos. (BAKER et al., 2014)

Os inibidores de sgl2 constituem uma promissora classe de drogas como opção para o tratamento do DM2 e de sua comorbidade mais comum, a hipertensão arterial sistêmica. Essa classe medicamentosa age bloqueando a ação do cotransportador renal sgl2, o que facilita a eliminação de sódio e glicose na urina. Tanto os níveis glicêmicos como os níveis pressóricos podem ser controlados com o uso das glifozinas, como também são chamados os inibidores de sgl2. (MALIHA; TOWNSEND, 2014; BAKER et al., 2014)

Os estudos atuais estão concentrados na busca pela redução das complicações macrovasculares. Os inibidores de sgl2 apresentam-se como uma nova modalidade de tratamento para diabetes e hipertensão, bem como oferecem oportunidades para elucidação da fenomenologia e fisiopatologia dos níveis pressóricos elevados em indivíduos com aumento de resistência insulínica. (SBD, 2014; MALIHA; TOWNSEND, 2014; BAKER et al., 2014)

6 MÉTODOS

Os autores do presente trabalho optaram por estruturá-lo sob uma revisão integrativa, por ser um tipo de estudo que permite analisar e sintetizar estudos já publicados sobre o tema, permitindo a formação de novos conhecimentos embasados nos resultados de pesquisas anteriores. O processo de revisão integrativa inclui seis etapas, análogas aos estágios de desenvolvimento de uma pesquisa convencional (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

1ª) identificação do tema e seleção da questão de pesquisa

Esta é uma das etapas principais da pesquisa. Aqui se define o tema abordado, identificação de um problema e elaboração de uma pergunta de pesquisa norteadora (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Nesse sentido, ao se pensar nos tratamentos de diabetes *mellitus* e hipertensão, a questão central desse estudo foi: Quais as vantagens do uso de inibidores de sgl2 no tratamento de diabéticos com hipertensão?

2ª) Critérios para a seleção da amostra

A pesquisa foi realizada utilizando-se os bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS): Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e na base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE).

Utilizou-se os descritores: inibitor sgl2, hypertension e diabetes (170 artigos no MEDINE). Para melhor direcionamento na pré-seleção dos artigos e visando aumentar o quantitativo destes decidiu-se utilizar inicialmente os 3 descritores e, em seguida, dois descritores por busca. Assim, foram usados os descritores “inibitor sgl2” e “hypertension” ou “diabetes”, sendo selecionados 7, 7, e 170 artigos, respectivamente.

Na base de dados LILACS, usando os descritores “inibidores sgl2”, “hipertensão” e “diabetes” e aplicando o mesmo direcionamento com o uso dos três e, logo em seguida, de dois descritores, o total de artigos encontrados foi 2, 2, 70, respectivamente.

Foram aplicados os filtros: pesquisa realizada em humanos, nos últimos dez anos, publicados em português, inglês ou espanhol, com resumos e texto completo disponíveis estudos clínicos. Os critérios de exclusão foram artigos de revisão de literatura do tipo narrativa e estudo preliminar. Foram incluídos os artigos publicados em português, inglês e espanhol, com resumos e texto completos disponíveis nas bases de dados selecionadas; que se referissem às vantagens do uso de inibidores de *sglt2* no tratamento de pacientes com DM2 e HAS, cujo método adotado permitisse obter evidências fortes (níveis 1, 2, 3 e 4), ou seja, revisão sistemática com ou sem metanálise, estudo clínico randomizado ECR com mais de 1000 pacientes, ECR com menos de 1000 pacientes e estudo de coorte.

As estratégias utilizadas para busca dos artigos nas bases de dados foram adaptadas, devido tais bases apresentarem características específicas. Desse modo, a pesquisa foi guiada pela pergunta e critérios de inclusão e exclusão, para manter coerência na busca dos artigos e evitar possíveis vieses. Assim, nas bases MEDLINE e LILACS, a busca totalizou 170 artigos e 2 artigos, respectivamente.

3ª) Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados

À princípio realizou-se a leitura dos resumos; na leitura, foram encontrados artigos repetidos nas bases de dados LILACS e MEDLINE, aplicando-se a combinação dos três descritores e, em seguida, dois a dois, conforme mencionado. Foram pré-selecionados: cinco artigos do MEDLINE.

Posteriormente, foi realizada, na íntegra, a leitura minuciosa dos artigos pré-selecionados e verificado sua adequação aos critérios de inclusão do estudo. Feito isso, a consolidação dos achados dessa pesquisa foi embasada em todos os cinco artigos selecionado.

4ª) Categorização dos estudos

Etapa é semelhante à coleta de dados da pesquisa convencional. Para a coleta de dados dos artigos foi utilizado um instrumento validado por URSI (2005), contendo os seguintes itens: identificação do artigo original, características metodológicas do estudo, avaliação do rigor metodológico, das intervenções mensuradas e dos resultados encontrados.

Através do instrumento de coleta de dados foi possível uma avaliação individual dos estudos incluídos, tanto metodologicamente quanto em relação à síntese dos resultados.

Tendo em mente a questão problema, os achados foram elencados mediante a leitura e os critérios de inclusão outrora mencionados.

5ª) Análise e interpretação dos resultados

Para a análise mais clara e posterior síntese dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão foi utilizado um quadro sinóptico especialmente construído para esse fim, que contemplou os seguintes aspectos, considerados pertinentes: nome da pesquisa, nome dos autores e a fatores relacionados às vantagens do uso de inibidores de sgl2 no tratamento de diabéticos com hipertensão. Por fim, analisados descritivamente à luz das evidências científicas.

6ª) Apresentação da síntese do conhecimento

As evidências foram reunidas e sintetizadas e as conclusões dos estudos questionadas, devido as suas limitações.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1 Especificidade sobre os artigos analisados

O quadro 5 mostra os autores, título, objetivo, tipo de estudo e nível de evidência relativos a cada artigo analisado. A respeito dos artigos publicados por ano de publicação, destacam-se: 2015 com 1 (um) artigo; 2014 com 3 (três) artigos; 20013, 1 (um) artigo.

No que tange ao idioma encontrado, todos os 05 artigos estão disponíveis em inglês.

Os artigos foram publicados nos seguintes periódicos: A Journal of Pharmacology and Therapeutics (SHA, S. et al., 2014), Journal of the American Society of Hypertension (BAKER, W.L, et al., 2013), The Journal of Clinical Hypertension (WEIR, M.R., et al., 2014), Diabetes Care (BAKRIS; COLLEEN, 2015), American Journal of Nephrology (YAMOUT, et al., 2014). Estes abrangem áreas como farmacologia, endocrinologia e cardiologia.

O método utilizado em dois artigos foi revisão sistemática com ou sem metanálise (Nível 1), outros dois estudos foram clínicos randomizado com > 1000 pacientes (Nível 2), e um estudo clínico randomizado com < 1000 pacientes (Nível 3). Assim, todos os estudos apresentam evidência forte.

O número de pacientes estudados nos estudos variou de 36 a 12.960.

Quadro 5: Especificidade dos artigos analisados, quanto título, objetivo, tipo de pesquisa e nível de evidência

Autores	Título, Idioma e Periódico	Objetivo	Tipo do estudo	Nível de evidência
SHA, S. et al., 2014 (Artigo 1)	Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus/ Inglês/ A Journal of Pharmacology and Therapeutics	Avaliar os efeitos da canaglifozina sobre o volume plasmático, glicosúria, glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) nos pacientes com diabetes tipo 2 em terapia a base de metformina e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)	Ensaio clínico randomizado com menos de 1000 pacientes	3
BAKER, W.L. et al., 2013 (Artigo 2)	Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis/ Inglês/ Journal of the American Society of Hypertension	Avaliar a capacidade dos inibidores de sgl-2 de redução da pressão sanguínea.	Revisão sistemática com ou sem metanálise	1
WEIR, M.R. et al., 2014 (Artigo 3)	Effect of Canagliflozin on Blood Pressure and Adverse Events Related to Osmotic Diuresis and Reduced Intravascular Volume in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus/ Inglês/ The Journal of Clinical Hypertension	Avaliar os efeitos da canaglifozina, um inibidor co-transportador 2 de glicose-sódio, sobre a pressão arterial, o volume intravascular e a diurese osmótica	Revisão sistemática com ou sem metanálise	1

BAKRIS, G.L.; COLLEEN, M., 2015 (Artigo 4)	Blood Pressure Reduction: An Added Benefit of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes/ Inglês/ Diabetes Care	Fazer uma revisão recente dos inibidores de SGLT2 acerca dos efeitos de redução da pressão arterial.	Estudo clínico randomizado com mais de 1000 pacientes	2
YAMOUT,H. et al., 2014 (Artigo 5)	Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 nephropathy/ Inglês/ American Journal of Nephrology	Avaliar a eficácia e segurança da canaglifozina, um inibidor de SGLT2, em pacientes com doença renal crônica em estágio 3.	Estudo clínico randomizado com mais de 1000 pacientes	2

Fonte: Elaborado pelos autores. MEDLINE, 2012-2016.

7.2 Evidências encontradas

O objetivo central dos estudos selecionados foi avaliar os efeitos de uma nova classe de fármacos antidiabéticos (inibidores de sgl2) sobre a redução da pressão arterial. Esses agentes agem inibindo um co-transportador sódio-glicose tipo 2 a nível renal.

Embora, ainda não sejam aprovados como fármacos anti-hipertensivos, eles podem auxiliar no controle da PA em pacientes diabéticos.

Sha (2014) forneceu 300mg de canaglifozina ou placebo, distribuído de forma aleatória, em um grupo de 36 pacientes, durante 12 semanas. No início da primeira e da última semana, foram medidas a glicosúria, glicemia de jejum e hemoglobina glicada. Houve redução da PA e do peso dos pacientes que fizeram o uso da canaglifozina, o que não foi observado nos pacientes que utilizaram o placebo.

Tabela 2: Efeitos do uso de canaglifozina 300mg ao longo de 12 semanas

	<i>Semana 1</i>		<i>Semana 12</i>	
	<i>Canaglifozina</i>	<i>Placebo</i>	<i>Canaglifozina</i>	<i>Placebo</i>
<i>Excreção urinária de glicose</i>	91,8 g	-2,4g	82,6g	-0,4g
<i>Redução do volume plasmático</i>	5,4%	4,3%	4,6%	5,8%

Fonte: Elaborado pelos autores. SHA et al., 2014

O aumento da excreção urinária de glicose foi observado no grupo canaglifozina em comparação com uma redução no grupo placebo em ambas as semanas 1 (91,8 vs -2,4 g) e a semana 12 (82,6 vs -0,4 g). A canaglifozina também reduziu tanto a glicemia de jejum quanto a hemoglobina glicada e houve diminuição do volume plasmático em comparação com um aumento com placebo na semana 1 (-5,4 vs. 4,3%, $p = 0,02$), mas este foi largamente atenuado na semana 12 (4,6 vs. 5,8%; $p = 0,76$). Houve aumento modesto do volume de urina com canaglifozina na semana 1, que foi atenuada na semana 12; outras medidas de status do volume (uréia, creatinina sérica e hematócrito) manteve-se moderadamente aumentado com canaglifozina na semana 12.

Baker (2013) analisou a ação dos inibidores sobre a pressão arterial, utilizando técnicas meta-analíticas. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram inibidores de

SGLT2 em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e relato de mudança na pressão arterial sistólica e/ou diastólica.

Nesse estudo, foram incluídos 20 ensaios clínicos randomizados (n=12960). Os inibidores de SGLT2 reduziram a pressão arterial sistólica (diferença média ponderada, -4,0 mm Hg; 95% intervalo de confiança, -4,4 a -3,5) e diastólica (diferença média ponderada, -1,6 mm Hg; 95% intervalo de confiança, -1.9 to - 1.3) a partir da linha de base quanto a diastólica a partir da linha de base.

Weir (2014) confrontou os dados de 4 estudos controlados com placebo e avaliou 2313 pacientes com DM 2. No início do estudo, de 1332 (57,6%) pacientes estavam utilizando monoterapia anti-hipertensiva. A canaglifozina, 100 mg e 300 mg, produziu reduções a partir da linha de base na pressão arterial sistólica (PAS) em comparação com placebo (-4,3 mm Hg [-5.0 a -3.5], -5,0 mm Hg [-5,8 a - 4.2], e -0,8 mm Hg [-1,2 a 0,5], respectivamente) e na pressão arterial diastólica (-2,5 mm Hg [-2.9 a -2.0], -2,4 mm Hg [-2,9 para -1,9], e - 0,6 milímetros de Hg [-1,1 a -0,2], respectivamente).

No estudo supracitado, as maiores reduções de pressão arterial foram observadas naqueles pacientes com a pressão arterial sistólica na linha de base ≥ 140 mm Hg com canaglifozina 100 mg e 300 mg e placebo (-12,8 mm Hg [-15,2 a -10,5], -14,2 mmHg [-16,4 a -12,0], e -6,8 mm Hg [-9.1 a -4.5], respectivamente). Aqueles que possuíam pressão arterial diastólica ≥ 90 mm Hg no início do estudo obtiveram maiores reduções (-5,9 mm Hg [-8,2 para -3,6], -9,0 mm Hg [-11,1 para -6,9], e -7,4 mm Hg [-9,6 a -5.1], respectivamente).

Tabela 3: Comparação dos efeitos de placebo, canaglifozina de 100mg e de 300mg sobre a pressão arterial

	<i>Média Geral (redução)</i>		<i>Média subgrupos (redução)</i>	
	PAS	PAD	PAS ≥ 140 mm Hg	PAD ≥ 90 mm Hg
<i>Placebo</i>	0,8	0,6	6,8	7,4
<i>Canaglifozina 100mg</i>	4,3	2,4	12,8	5,9
<i>Canaglifozina 300mg</i>	5,0	2,5	14,2	9,0

Fonte: Elaborado pelos autores. WEIR et al., 2014.

O estudo feito por Weir (2014) mostrou não haver relações com a administração de canaglifozina e a redução do volume intravascular. Em contrapartida, SHA, et al., 2014,

identificou maior redução do volume plasmático com o uso de canaglifozina 300mg em comparação ao grupo controle, que fez uso de placebo. Essa diminuição, no entanto, foi atenuada na 12^a semana após o início do estudo.

Em 2015, Bakris, revisou os efeitos de redução da pressão arterial dos dois agentes redutores de glicose aprovados, dapagliflozina e canaglifozina. O estudo mostrou que os agentes são capazes de reduzir de 4 a 10 mm Hg da pressão arterial sistólica.

Bakris (2015), expondo as evidências de Tikkanen (2015), investigou a eficácia e segurança do mais novo agente desta classe, a empaglifozina em 800 pacientes, acima de 60 anos, portadores de DM2 e hipertensão, com função renal normal. Foram divididos em 3 grupos. Nos grupos 1 e 2, foi administrado empaglifozina de 10mg e 25mg, respectivamente; no grupo 3, placebo. Ao final de 12 semanas observou-se uma queda da pressão sistólica de 2mmHg no grupo 1 e 4 mmHg no grupo 2 maior que no grupo 3. Os resultados mostraram que o agente mais eficaz na redução da PA foi a canaglifozina. Dessa forma, mais pesquisas foram e estão sendo desenvolvidas para avaliar o potencial desse fármaco.

No artigo 5, Yamout, (2014) avaliou a eficácia e segurança da canaglifozina, em pacientes com doença renal crônica em estágio 3. Esta análise utilizou dados integrados a partir de quatro estudos randomizados controlados com placebo, que incluíram pacientes com DM2 e DRC em estágio 3. Entre os indivíduos estudados, observou-se reduções ajustadas ao placebo de HbA1c (-0.38 e -0.47%), do peso corporal (-1,6 e -1,9%) e da pressão arterial sistólica (-2,8 e -4,4 mm Hg) com canaglifozina 100 e 300 mg, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns com canaglifozina incluíram infecções genitais e eventos adversos relacionados à redução do volume intravascular provavelmente secundária à diurese osmótica, mas, no geral, foi bem tolerada.

7.3 Síntese do conhecimento

A prevalência progressiva do diabetes *mellitus* está aumentando de forma preocupante, além disso há uma porcentagem significativa de casos subdiagnosticados. No sentido de otimizar o tratamento do diabetes e, principalmente, de evitar as complicações micro e macrovasculares é fundamental o desenvolvimento de novas opções farmacológicas, biológicas e tecnológicas. É importante a aposta em programas de investigação não só para

descobrir meios adequados de prevenção e de cura, mas também para desenvolver melhores estratégias de tratamento.

A escolha da melhor opção terapêutica para DM2 deve ser feita de forma individualizada, e o profissional médico deve fazer algumas considerações antes de iniciar um tratamento, escolhendo o fármaco ou associação que melhor se adapte ao paciente.

Os atuais estudos acerca dos inibidores de SGLT2 evidenciaram não só controle da glicemia, mas também de outros efeitos salutares (isto é, a redução da pressão arterial e do peso). Além disso, eles são seguros uma vez que não estão associados com hipoglicemia, exceto quando associados às sulfonilurías ou à insulina. Novos estudos devem se concentrar no uso desses agentes como agentes anti-hipertensivos e, portanto, um substituto potencial dos diuréticos, evitando efeitos metabólicos adversos em pacientes com diabetes.

Os estudos atuais analisados apontaram para vantagens em se administrar os inibidores de *sGLT2* em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica. Além de controle dos níveis glicêmicos, essas drogas auxiliam na redução da pressão arterial, principalmente naqueles pacientes que apresentam níveis elevados de pressão arterial sistólica. O representante deste grupo que mostrou os melhores resultados, quanto ao caráter anti-hipertensivo foi a canaglifozina. A associação canaglifozina e metformina mostrou ótimos resultados quando indicado corretamente.

O tratamento de todas as desordens associadas ao perfil metabólico anormal é de extrema importância para reduzir o risco de doenças cardiovasculares. Estes agentes são uma nova e poderosa ferramenta para endocrinologistas e clínicos em geral. Eles devem ser considerados para utilização em pacientes com diabetes do tipo 2 e hipertensão, quando indicados. Os pacientes devem ser advertidos dos potenciais efeitos colaterais, incluindo poliúria, hipotensão ortostática, hipoglicemia, e infecções genitais.

REFERÊNCIAS

AHMED, M. H. International Journal of Diabetes Mellitus The kidneys as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus : What we know , thought we knew and hope to gain. **International Journal of Diabetes Mellitus**, v. 2, n.2, p.125–126, 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. 33(Supplement 1): S62-S69, jan 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**. 37 Suppl 1:S14-80, jan 2013.

BAKER, W.L. et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. **Jornal of the American Society of Hypertension**, v.8, n.4, p.262-275, 2014.

BAKRIS, J.L.; COLLEEN, M. Blood Pressure Reduction: An Added Benefit of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**. v.38, n.3, p.429-430, mar 2015.

BELL, D.S. Heart failure: the frequent, forgotten and often fatal complication of diabetes. **Diabetes Care**. v.26, p.2433-41, 2003.

BRANDÃO, A.A.; AMODEO, C.; NOBRE, F. **Hipertensão**. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, 560p.

CRUZERA, A.B.; UTIMURA, R.; ZATZ, R. A hipertensão no diabete. **HiperAtivo**, v.5, n.4, p.261-266, 1998.

DATASUS. **Mortalidade Hospitalar do Sistema Único de Saúde**. Brasília, DF, 2010. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/tabcgi>>. Acesso em: 23 jun. 2016.

FARIA, H.T.G. et al. Adesão ao tratamento em diabetes mellitus em unidades da Estratégia de Saúde da Família. **Revista Escola de Enfermagem da USP**, v.48, n.2, p.257-263, 2014.

FERREIRA, L.T. et al. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v.36, n.3, p.182-188, 2011.

II, J. F. M. et al. Sodium-Glucose Linked Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors in the Management Of Type-2 Diabetes: A Drug Class Overview SGLT2 Inhibitors in the Management of Type-2. **Diabetes: A Drug Class Overview**, v.40, n.7, p.451–462, 2015.

International Diabetes Federation. **IDF Diabetes, 7 ed.** 2015. Disponível em: <<http://www.diabetesatlas.org>> Acesso em: 20 Mar 2016.

IRIBARREN, C. et al. Glycemic control and HF among adult patients with diabetes. **Circulation**. v.103, p.2668-73, 2001.

LÓPEZ-JARAMILLO, P.; SANCHEZ, R.A.; DIAZ, M. Consenso latinoamericano de hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. **J Hypertens**. v.31, p.223-38, 2013.

MALIHA, G.; TOWNSEND, R.R. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure. **Jornal of the American Society of Hypertension**, v.9, n.1, p48-53, 2014.

MENDES, K.D.S; SILVEIRA, R.C.C.P; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto – Enfermagem**. v.17, n.4, p.758-764, 2008.

MESQUITA, E.T.; BRUNO, W. **Cardiogeriatrics**. 6 ed. São Paulo: Atheneu, 2001. 75p

MILLER, B. R. et al. New and Emerging Drugs and Targets for Type 2 **Diabetes : Reviewing the Evidence**, v.7, n.8, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Caderno de Atenção Básica n16: Diabetes Mellitus**. Brasília/DF: Editora do Ministério da Saúde, 2006.

MORIGUTI, J.C.; SOARES, A.M. **Atualizações diagnósticas e terapêuticas em geriatria**. São Paulo: Atheneu, 2007, 860p.

NOBRE, F. et al. Hipertensão arterial sistêmica primária. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP Universidade de São Paulo**. v.46, n. 3, p. 256-272, Ribeirão Preto, 2013.

SANTOS, J.F. dos; MOREIRA, T.M.M. Fatores de risco e complicações em hipertensos/diabéticos de uma regional sanitária do nordeste brasileiro. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 1125-1132, oct. 2012.

SCALA, L. C. N.; PÓVOA, R.P.; JÚNIOR, O. O que mudou na VI Diretriz Brasileira de Hipertensão. **Revista Factores de Risco**, n. 24. São Paulo, 2012.

SHA, S. et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. **A Journal of Pharmacology and Therapeutics**. v. 16, p: 1087-95, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.95, n.1, p.1-51, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo, p.1-382, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo, p.1-337, 2016.

STEIN, P. et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces postmeal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. **Metabolism**, v.63, n.10, p.1296–1303, 2014.

STEVENS, R.J. et al. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. **Diabetes Care**. v.27, p.201-7, 2004.

WEINERT, L.S.; CAMARGO, E.G.; SILVEIRO, S.P. Tratamento medicamentoso da hiperglicemia no Diabetes Melito tipo 2. **HCPA**, v.30, n.4, p.372-381, 2010.

WEIR, M.R et al. Effect of Canagliflozin on Blood Pressure and Adverse Events Related to Osmotic Diuresis and Reduced Intravascular Volume in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. **The Journal of Clinical Hypertension**. v. 16, n. 12, p. 875-882, out 2014.

WILDING, J. P. H. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. **Metabolism**, v.63, n.10, p.1228–1237, 2014.

YAMOUT, H. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 nephropathy. **American Journal of Nephrology**. v.40, n.1, p.64-74, 2014.

APÊNDICE 1

SÍNTESE DO ARTIGO DA REVISÃO INTEGRATIVA

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/ peródico	Detalhamento metodológico
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/conclusões

APÊNDICE 2

MATRIZES DE SÍNTESE DOS ARTIGOS 1 a 5 SELECIONADOS (Elaboradas pelos autores)

Quadro 6 - Apresentação da síntese do artigo número 1 da revisão integrativa.

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/ periódico	Detalhamento metodológico
Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus	<u>Sha S</u> ; <u>Polidori D</u> ; <u>Heise T</u> ; <u>Natarajan J</u> ; <u>Farrell K</u> , <u>Wang SS</u> ; <u>Sica D</u> ; <u>Rothenberg P</u> ; <u>Plum-Mörschel L</u> .	Publicação médica 2014 A Journal of Pharmacology and Therapeutics	Ensaio clínico randomizado com menos de 1000 pacientes
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/conclusões
Avaliar os efeitos da canaglifozina sobre o volume plasmático, glicosúria, glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) nos pacientes com diabetes tipo 2 em terapia a base de metformina e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)	O aumento da glicosúria foi observada no grupo em uso de canaglifozina em comparação com uma redução no grupo placebo em ambas as semanas 1 (91,8 vs -2,4 g) e a semana 12 (82,6 vs -0,4 g). Canaglifozina também reduziu a TFG e HbA1c. Reduções no peso corporal e na pressão arterial foram observadas nas semanas 1 e 12. A canaglifozina diminuiu o volume plasmático em comparação com um aumento do placebo na semana 1 (-5,4 vs. 4,3%, p = 0,02), mas este foi largamente atenuado na semana 12 (4,6 vs. 5,8%; p = 0,76). Um aumento numérico modesto do volume de urina foi observada com canaglifozina na semana 1, que foi atenuada na semana 12.		A canaglifozina proporcionou efeitos sustentados sobre a excreção urinária de glicose e a glicemia de jejum ao longo de 12 semanas e uma redução transitória do volume plasmático, que foi em grande parte atenuada após 12 semanas.

Quadro 7 - Apresentação da síntese do artigo número 2 da revisão integrativa.

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/ periódico	Detalhamento metodológico
Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis	Baker ₂ W ₂ L.; Smyth L ₂ R.; Riche ₂ D ₂ M.; Bourret ₂ E ₂ M.; Chamberlin ₂ K ₂ W.; White WB	Publicação médica 2013 Journal of the American Society of Hypertension	Revisão sistemática com ou sem metanálise
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/conclusões
Avaliar a capacidade dos inibidores de sglc-2 de redução da pressão sanguínea.	Vinte e sete ensaios clínicos randomizados (n = 12.960 participantes) foram incluídos. Os inibidores de SGLT2 foram eficazes tanto na redução da pressão arterial sistólica (diferença média ponderada, -4,0 mm Hg; 95% intervalo de confiança, -4,4 a -3,5) quanto diastólica (diferença média ponderada, -1,6 mm Hg; 95% intervalo de confiança, -1.9 to - 1.3) a partir da linha de base. Apenas a canaglifozina teve uma relação dose-resposta significativa com PAS (P = 0,008). Foram observadas reduções significativas no peso corporal e aumento do hematócrito. Os inibidores de SGLTs não tiveram nenhum efeito significativo sobre a incidência de hipotensão ortostática (P> 0,05), mas foram capazes de reduzir significativamente a pressão sanguínea em pacientes com diabetes tipo 2.		Percebe-se que os inibidores de SGLT2, comparado ao grupo controle, reduzem significativamente a pressão sanguínea sistólica e diastólica. Os inibidores também atuam na redução do peso e aumento do hematócrito

Quadro 8 - Apresentação da síntese do artigo número 3 da revisão integrativa.

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/ periódico	Detalhamento metodológico
Effect of Canagliflozin on Blood Pressure and Adverse Events Related to Osmotic Diuresis and Reduced Intravascular Volume in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	Weir, M.R.; Januszewicz, A.; Gilbert, R.E.; Vijapurkar, U.; Kline, I.; Fung, A.; Meininger, G.	Publicação médica 2014 The Journal of Clinical Hypertension	Revisão sistemática com ou sem metanálise
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/conclusões
Avaliar os efeitos da canaglifozina, um inibidor co-transportador 2 de glicose-sódio, sobre a pressão arterial, o volume intravascular e a diurese osmótica	No início do estudo, 1332 (57,6%) pacientes estavam em uso de uma medicação anti-hipertensiva. Canaglifozina 100 mg e 300 mg, produziu reduções (95% intervalo de confiança [IC]) a partir da linha de base na pressão arterial sistólica (PAS) em comparação com o placebo (-4,3 mm Hg [-5.0 para -3.5], -5,0 mm Hg [-5,8 a - 4.2], e -0,3 mm Hg [-1,2 0,5], respectivamente) e na pressão arterial diastólica (DBP; -2,5 mm Hg [-2.9 a -2.0], -2,4 mm Hg [-2,9 para -1,9], e -0,6 milímetros de Hg [-1,1 a -0,02], respectivamente). Reduções ajustadas ao placebo (IC 95%) na PAS com canaglifozina 100 mg e 300 mg foram -4,0 mm Hg (-5,1 para -2,8) e -4,7 mm Hg (-5,8 a -3,5) e as reduções da PAD foram -1,9 mm Hg (-2,6 a -1,2) e -1,9 mm Hg (-2,6 a -1,1), respectivamente. Em comparação com a população em geral, os pacientes com PAS elevada linha de base (≥ 140 mm Hg)		O uso de canaglifozina foi associado à redução da PA em pacientes com DM2. Houve aumento do volume de urina, relacionados à diurese osmótica, mas não à redução do volume intravascular.

	<p>tiveram maiores reduções de PAS absolutos (IC 95%) com canaglifozina 100 mg e 300 mg e placebo (-12,8 mm Hg [-15,2 a -10,5], -14,2 mmHg [-16,4 a -12,0], e -6,8 mm Hg [-9,1 a -4,5], respectivamente). Maiores reduções da PAD foram observados em pacientes com PAD \geq90 mm Hg no início do estudo (-5,9 mm Hg [-8,2 para -3,6], -9,0 mm Hg [-11,1 para -6,9], e -7,4 mm Hg [-9,6 a -5.1], respectivamente). Em pacientes com PAS elevada no início do estudo, reduções ajustadas ao placebo (IC 95%) na PAS com canaglifozina 100 mg e 300 mg foram -6,0 mm Hg (-9.1 a -2.9) e -7,4 mm Hg (-10,4 para -4,4), respectivamente. Alterações ajustadas ao placebo na PAD foram de 1,5 mm Hg (-1,6 a 4,5) e -1,6 mm Hg (-4,5 a 1,2), respectivamente, naqueles com PAD elevada no início do estudo. Canaglifozina 100 mg e 300 mg foram associados com o aumento da incidência de AEs relacionados com diurese osmótica (por exemplo, polaquiúria [aumento do volume de urina] e poliúria [aumento da frequência urinária]) vs placebo (6,7%, 5,6% e 0,8%).</p>	
--	--	--

Quadro 9 - Apresentação da síntese do artigo número 4 da revisão integrativa.

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/ periódico	Detalhamento metodológico
Blood Pressure Reduction: An Added Benefit of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes	Bakris, G.L.; Colleen, M., 2015	Publicação médica 2015 Diabetes Care	Estudo clínico randomizado com mais de 1000 pacientes
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/conclusões
Fazer uma revisão recente dos inibidores de SGLT2 acerca dos efeitos de redução da pressão arterial.	Os dados dos estudos analisados demonstram que os inibidores de SGLT2 reduzem os níveis não somente da glicemia, mas também da pressão arterial e do peso corporal. Além disso, foram avaliados como seguros uma vez que não se associaram a hipoglicemia, exceto quando usados com sulfonilureias ou insulina.		Estudos futuros devem se concentrar no uso desses agentes como agentes anti-hipertensivos e, portanto, um substituto de diuréticos para evitar efeitos metabólicos adversos em pacientes com diabetes. É importante para o tratamento de todos os componentes associados do perfil metabólico anormal em pacientes com diabetes para reduzir o risco de doença cardiovascular. Estes agentes são uma nova e poderosa ferramenta para os endocrinologistas e clínicos gerais. Eles devem ser considerados uma alternativa medicamentosa no tratamento de pacientes com diabetes do tipo 2 associado à hipertensão.

Quadro 10 - Apresentação da síntese do artigo número 5 da revisão integrativa.

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/ periódico	Detalhamento metodológico
Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 nephropathy	Yamout ₁ H.; Perkovic ₂ V.; Davies ₂ M.; Woo ₂ V.; de Zeeuw ₂ D.; Mayer ₂ C.; Vijapurkar ₂ U.; Kline ₂ I.; Usiskin ₂ K.; Meininger G.; Bakris ₂ G.	Publicação médica 2014 American Journal of Nephrology	Estudo clínico randomizado com mais de 1000 pacientes
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/conclusões
Avaliar a eficácia e segurança da canaglifozina, um inibidor de SGLT2, em pacientes com doença renal crônica em estágio 3.	Entre todos os indivíduos estudados com DRC em estágio 3, observou-se reduções ajustadas ao placebo de HbA1c (-0.38 e -0.47%; p <0,001), do peso corporal (-1,6 e -1,9%; p <0,001) e da pressão arterial sistólica (-2,8 e -4,4 mm Hg; p <0,01) com o uso de canaglifozina 100 e 300 mg, respectivamente. Quedas iniciais na taxa de filtração glomerular foram vistos mais cedo após o início do tratamento com canaglifozina, mas tenderam em direção da linha de base ao longo do tempo. Os eventos adversos mais comuns com canaglifozina incluiu infecções micóticas		A canaglifozina foi capaz de reduzir a HbA1c, o peso corporal e a pressão arterial em indivíduos com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 com doença renal crônica em estágio 3.

	genitais e eventos adversos relacionados à redução do volume intravascular provavelmente secundária à diurese osmótica.	
--	---	--

ANEXO

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS (URSI, 2005)

IDENTIFICAÇÃO	
Título do artigo	
Título do Periódico	
Autores	Nome Local de trabalho Graduação
País	
Idioma	
Ano de publicação	
INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO	
<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Universidade <input type="checkbox"/> Centro de pesquisa <input type="checkbox"/> Instituição única <input type="checkbox"/> Pesquisa multicêntrica <input type="checkbox"/> Outras instituições <input type="checkbox"/> Não identifica o local	
TIPO DE PUBLICAÇÃO	
<input type="checkbox"/> Publicação de enfermagem <input type="checkbox"/> Publicação médica <input type="checkbox"/> Publicação de outra área de saúde. Qual?	
CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa clínica <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa 1.2 Pesquisa não clínica <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Outra _____ 3.2 Tamanho (n) <input type="checkbox"/> Inicial _____ <input type="checkbox"/> Final _____ 3.3 Características Idade _____ 40 Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Raça _____ Diagnóstico _____ Tipo de cirurgia _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos
4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____

	<p>5.3 Grupo controle: sim () não ()</p> <p>5.4 Instrumento de medida: sim () não ()</p> <p>5.5 Duração do estudo _____</p> <p>5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção _____</p>
6. Resultados	
7. Análise	
8. Implicações	
9. Nível de evidência	
AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	